



Rekomendacja nr 61/2018

z dnia 19 czerwca 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Valarox
(valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10
mg, 30 tabl; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki
powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl; Valarox (valsartanum +
rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl;
Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160
mg + 20 mg, 30 tabl., we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
na dzień wydania decyzji**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowany lek składa się z dwóch substancji leczniczych: walsartanu oraz rozuwastatyny. Obie te substancje są aktualnie refundowane w postaci pojedynczych produktów leczniczych. W ramach analizy klinicznej, nie przedstawiono badań klinicznych porównujących skuteczność produktu złożonego walsartan + rozuwastatyna z walsartanem i rozuwastatyną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Badaniem, które najlepiej odzwierciedlało omawiany problem decyzyjny było randomizowane otwarte badanie FOCUS. Jednakże porównywano w nich inne substancje niż w ramach wnioskowanej technologii. W ramach badania porównano terapię aspiryną, simwastatyną oraz ramiprylem w formie jednej tabletki z tą samą terapią, ale w postaci pojedynczych



tabletek. Dodatkowo należy zauważyć, że w badaniu FOCUS stosowano 3 substancje, podczas gdy w skład produktu leczniczego Valarox wchodzi dwie substancje, co także może przekładać się na przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz uzyskiwane w badaniu wyniki.

Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie leków złożonych (FDC – ang. *Fixed-Dose Combinations*) względem leków stosowanych w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (FEC – ang. *Free Equivalent Combinations*) wiązało się z istotnie statystycznie wyższą o 50% szansą przestrzegania zaleceń lekarskich. Jednakże nie wykazano różnic w zakresie następujących punktów końcowych: zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych; zgony ogółem; zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego; zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego; zmiana stężenia LDL.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały (przy założeniu włączenia leku Valarox do istniejącej grupy limitowej), że stosowanie preparatu złożonego w porównaniu z lekami w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy pacjenta. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków pacjenta.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, które są stałym połączeniem dwóch leków. Zgodnie z rekomendacjami pozwala to osiągnąć poprawę w skuteczności leczenia oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem, że nie spowoduje to zwiększenia wydatków zarówno po stronie płatnika publicznego jak i pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178 – proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze (NT) to stan charakteryzujący się ciśnieniem tętniczym skurczowym o wartości ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnieniem tętniczym rozkurczowym ≥ 90 mm Hg. Nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ok. 90% przypadków) i wtórne (ok. 10% przypadków), klasyfikacja jest zależna od przyczyny choroby.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które zaburzają regulację ciśnienia tętniczego. W pierwotnej odmianie choroby nie da się jednoznacznie określić przyczyny choroby. Natomiast przyczyny nadciśnienia tętniczego wtórnego można ustalić.

Według badań NATPOL 2011, nadciśnienie tętnicze występuje u 32% dorosłych Polaków poniżej 80 lat. Opisywana choroba jest częściej spotykana u mężczyzn niż u kobiet (35% do 29%), a wykrywalność NT wynosi 70%. Odsetek chorych z kontrolowanym NT wynosi 26%. Obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Hipercholesterolemia charakteryzuje się stanem zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu. Wytyczne ESC/EAS (2016) nie sprecyzowały stężenia LDL-C definiującego hipercholesterolemię. Pomimo tego, za nieprawidłowe stężenie LDL-C przyjmuje się $\geq 3\text{mmol/l}$ (115mg/dl), ponieważ mniejsze wartości uznano za docelowe u osób, u których ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest (ChSN) małe.

Stężenie LDL-C $\geq 3\text{mmol/l}$ występuje u 57,8% dorosłych Polaków (58,3% mężczyzn oraz 57,3% kobiet). Chorzy nie leczący hipercholesterolemii mają bardzo złe rokowania. Częstym skutkiem braku leczenia są choroby sercowo-naczyniowe, które mogą doprowadzić do śmierci chorego.

Alternatywna technologia medyczna

W związku z faktem, że produkt leczniczy Valarox może być stosowany tylko jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, za terapię alternatywną należy uznać walsartan i rozuwastatynę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek.

Opis wnioskowanego świadczenia

W skład leku Valarox wchodzi dwie substancje lecznicze: walsartan (WAL), rozuwastatyna (ROZ).

Walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Działa wybiórczo na odpowiedzialny za znane działanie angiotensyny II podtyp receptora typu 1 (AT1). Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu wynikające z zablokowania receptora AT1 za pomocą walsartanu może stymulować niezablokowany receptor typu 2 (AT2), co jak się wydaje, równoważy to wpływ na receptor AT1.

Rozuwastatyna jest inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, zwiększa ona ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząsteczek VLDL i LDL. Dodatkowo, rozuwastatyna zmniejsza stężenie frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Valarox jest wskazany jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Valarox.

Zaproponowane CZN poszczególnych prezentacji leku Valarox są tożsame z odpowiednimi minimalnymi i maksymalnymi CZN uzyskanymi na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku zadeklarowanymi przez wnioskodawcę. Na portalu Medycyna Praktyczna odnaleziono informacje dot. ceny trzech z wnioskowanych prezentacji. Ceny detaliczne prezentacji walsartan 160 mg + rozuwastatyna 10 mg, walsartan 160 mg + rozuwastatyna 20 mg oraz walsartan 80 mg + rozuwastatyna 20 mg aktualnie nier refundowanych są niższe niż zaproponowane przez wnioskodawcę (refundacja w ramach nowej grupy limitowej) odpowiednio o ok. [REDACTED]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których lek złożony WAL+ROZ zostałby bezpośrednio porównany z terapią skojarzoną oddzielnymi preparatami zawierającymi WAL i ROZ. W związku z powyższym wnioskodawca zdecydował się włączyć do przeglądu systematycznego badania kliniczne dotyczące porównania terapii dwulekowej z monoterapią WAL oraz z monoterapią ROZ. Przedstawione przez wnioskodawcę porównania nie wnoszą istotnych informacji do ocenianego problemu decyzyjnego, w związku z czym ich wyniki nie zostały przedstawione.

Wnioskodawca wykonał analizę uzupełniającą, w ramach której przedstawiono:

- wyniki opracowań wtórnych - 5 przeglądów systematycznych (Banerjee 2016, Rash 2016, Santo 2016, de Cates 2014, Charan 2013) oraz 1 metaanalizę (Webster 2016),
- wyniki 5 badań pierwotnych porównujących jednotabletkową terapię wielolekową (FDC) z terapią kilkulekową analogicznymi substancjami (FOCUS) oraz ze standardową opieką (UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, Soliman 2011).

Jednakże badania pierwotne, w których FDC porównywano z nieokreśloną standardową opieką nie powinny zostać uwzględnione jako dowód w analizie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia złożonego z WAL i ROZ w analizowanym wskazaniu. W publikacjach UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP, Soliman 2011 nie określono jakie leki przyjmowali pacjenci, nie podano także liczby stosowanych substancji i częstości dawkowania.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych także nie zostały przedstawione, ponieważ kryteria włączenia do odnalezionych opracowań były na ogół szersze niż zdefiniowane w ramach niniejszej analizy, a dodatkowo uwzględnione prace obejmowały wyniki badań UMPIRE, IMPACT, Kanyini GAP i Soliman 2011.

W związku z powyższym przedstawiono jedynie wyniki badania FOCUS, które jako jedyne z włączonych badań porównywało terapię FDC z terapią substancjami zawartymi w FDC podawanymi w oddzielnych tabletkach.

W randomizowanym otwartym badaniu FOCUS porównano terapię apiryną, simwastatyną oraz ramiprylem w formie jednej tabletki z tą samą terapią, ale w postaci pojedynczych tabletek. Okres obserwacji w badaniu wynosił 32 tyg. (dwa 12. tyg. okresy leczenia i okres wycięcia pomiędzy nimi trwający 8 tyg.). Ryzyko oceniano według Cochrane Collaboration jako:

- niskie dla domen: metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane, selektywne raportowanie;
- wysokie dla domen: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów;
- nie stwierdzono dla innych czynników.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania FOCUS stosowanie FDC w porównaniu z FEC wiązało się z istotnie statystycznie wyższą o 50% szansą przestrzegania zaleceń lekarskich – OR=1,50 (95% CI: 1,11; 2,02), a NNT=11 (95% CI: 6; 39).

Nie wykazano natomiast różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- zgony ogółem;
- zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego;
- zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego;
- zmiana stężenia LDL.

Bezpieczeństwo

W badaniu FOCUS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
- zdarzeń niepożądanych skutkujących utratą z badania

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Nie przeprowadzono badań klinicznych dla produktu złożonego. W ChPL opisano działania niepożądane występujące dla każdej substancji osobno.

Zarówno dla WAL, jak i ROZ, nie raportowano działań niepożądanych występujących bardzo często.

Podczas leczenia ROZ często zgłaszano występowanie cukrzycy, zawroty i ból głowy, bólu brzucha, nudności, zaparc, bólu mięśni i astenii.

Dla WAL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kaszel, ból brzucha i zmęczenie, jednak działania te raportowano niezbyt często.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej względem WAL i ROZ stosowanymi oddzielnie w takich samych dawkach. Powyżej przedstawione badanie FOCUS nie odnosi się do skuteczności terapii WAL+ROZ. Oceniało ono zastosowanie skojarzenia aspiryna+simwastatyna+ramipril w FDC w porównaniu do terapii tymi substancjami przyjmowanymi oddzielnie. W skład terapii złożonej w badaniu FOCUS, podobnie jak w skład preparatu Valarox, wchodziła statyna, jednak we wnioskowanym preparacie znajduje się rozuwastatyna, a w badaniu u pacjentów stosowano simwastatynę. Z kolei pozostałe substancje wykorzystane w badaniu, tj. aspiryna i ramipril (inhibitor konwertazy angiotensyny) są innej klasy preparatami niż drugi składnik preparatu Valarox, czyli walsartan (inhibitor receptora angiotensynowego). Na przestrzeganie zaleceń lekarskich w badaniu FOCUS może mieć wpływ również fakt, iż populację badania stanowili pacjenci po zawale mięśnia sercowego, tj. w cięższym stanie klinicznym niż wnioskowane wskazanie dla preparatu Valarox. Dodatkowo w badaniu FOCUS stosowano 3 substancje, podczas gdy w skład produktu leczniczego Valarox wchodzi dwie substancje, co także może przekładać się na przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz uzyskiwane w badaniu wyniki.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach złożonych analiz nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy opłacalności finansowania ze środków publicznych jednodawkowej terapii skojarzonej (Valarox), zawierającej walsartan (WAL) i rozuwastatynę (ROZ) w terapii nadciśnienia tętniczego (NT) u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych dotychczas za pomocą terapii skojarzonej z WAL i ROZ podawanych rozłącznie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa, w tym heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej), mieszanej dyslipidemii (typu IIb) lub homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

W ramach analizy uwzględniono wyłącznie koszty leków. Inne koszty nie były analizowane ze względu na fakt, iż terapie nie różnią się między sobą w zakresie diagnostyki, podania leków oraz monitorowania leczenia. Nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych w związku z brakiem dowodów dot. różnic w bezpieczeństwie porównywanych technologii.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Valarox we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ generuje:

- z perspektywy płatnika:
 - wzrost kosztów dla dawki 80 mg+ 10 mg o [redacted]
 - zmniejszenie kosztów:
 - dla dawki 80 mg + 20 mg o [redacted] PLN;
 - dla dawki 160 mg + 10 mg o [redacted] PLN
 - dla dawki 160 mg + 20 mg o [redacted]
- z perspektywy wspólnej:
 - wzrost kosztów:
 - dla dawki 80 mg+ 10 mg o [redacted]
 - dla dawki 160 mg + 10 mg o [redacted] PLN;
 - dla dawki 160 mg + 20 mg o [redacted];
 - zmniejszenie kosztów dla dawki 80 mg + 20 mg o [redacted] PLN;
- z perspektywy pacjenta:
 - wzrost kosztów:
 - dla dawki 160 mg + 10 mg o [redacted] PLN
 - dla dawki 160 mg + 20 mg o [redacted];
 - zmniejszenie kosztów:
 - dla dawki 80 mg+ 10 mg o [redacted]
 - dla dawki 80 mg + 20 mg o [redacted] PLN.

Zgodnie z analizą wrażliwości z perspektywy NFZ największy spadek kosztów inkrementalnych zaobserwowano w przypadku włączenia wnioskowanego leku do grupy limitowej 46.0 (grupa rozuwastatyny). Przyjęcie tego wariantu w przypadku 3 prezentacji leku Valarox wiąże się z obniżeniem kosztów leczenia 2-, 3- i 21-krotnie i zmiany te nie wpływają na wnioskowanie. Zmiana wnioskowania dotyczy prezentacji leku Valarox 80 mg + 10 mg (obniżenie kosztów blisko o 300%, technologia wnioskowana w tym wariantcie jest tańsza od WAL i ROZ stosowanych oddzielnie).

Najwyższy wzrost kosztów odnotowano w przypadku uwzględnienia minimalnych kosztów dawek walsartanu i rozuwastatyny. Zmiana wnioskowania dotyczy dwóch prezentacji leku (80 mg + 20 mg i 160 mg + 10 mg). W dwóch pozostałych przypadkach wnioskowanie pozostaje takie samo, lecz dla jednej prezentacji koszty wzrastają 1,4-krotnie, dla drugiej zaś oszczędności związane z objęciem refundacją preparatu Valarox maleją blisko 0,5-krotnie.

Natomiast z perspektywy wspólnej najniższe koszty inkrementalne generuje wariant, w którym przyjęto maksymalny koszt preparatów jednoskładnikowych, stanowiący koszt stosowania najtańszych preparatów zawierających walsartan i rozuwastatynę. Zmiana wnioskowania dotyczy trzech prezentacji leku – koszty inkrementalne maleją o od 220% do 550%. Natomiast w jednym przypadku wnioskowanie nie ulega zmianie i w wariantcie tym wydatki maleją blisko 18-krotnie.

Natomiast uwzględnienie minimalnego kosztu preparatów jednoskładnikowych zawierających walsartan i rozuwastatynę wiąże się z najwyższym wzrostem wydatków. Zmiana wnioskowania dotyczy jednej prezentacji leku, dla której wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają o blisko 580%. W pozostałych przypadkach koszty inkrementalne wzrastają 2 – 3,5-krotnie.

Ograniczenia analizy

W wariantcie analizy, zakładającym włączenie preparatu Valarox do istniejącej grupy limitowej 46.0, wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął zdefiniowaną dawkę dobową (DDD – ang. *Defined Daily Dose*) dla walsartanu, co jest zgodne z Ustawą o Refundacji. W preparacie Valarox koszt w przeliczeniu na DDD walsartanu jest wyższy niż koszt w przeliczeniu na DDD rozuwastatyny.

Mając na uwadze powyższe na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ fakt, iż wnioskodawca nie przedstawił wariantu, w którym wielkość DDD w opakowaniu w ramach nowej grupy limitowej wyznaczać będzie walsartan, jako substancja o wyższym koszcie za DDD. W podstawowym wariantcie oszacowań (tj. nowa grupa limitowa), wnioskodawca za podstawę obliczeń przyjął natomiast limitową dawkę dobową (LDD – ang. *limited daily dose*) równą 1 tabletkę leku.

Ponadto, w związku z faktem, że w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej uwzględniono koszty stosowanych produktów leczniczych zawierających WAL i ROZ na podstawie nieaktualnego obwieszczenia MZ na dzień złożenia wniosku, oszacowania wnioskodawcy w zakresie cen komparatora są nieprawidłowe. Z uwagi na zmianę podstawy limitu w grupie 45.0, wysokości podstawy limitu w grupie 46.0 oraz zmianę urzędowej ceny zbytu (UCZ) niektórych preparatów z grupy 45.0 i 46.0 stanowi to podstawę do przeprowadzania aktualizacji wyników analizy ekonomicznej przedstawionych przez wnioskodawcę.

Obliczenia własne Agencji

Aktualizacja oszacowań została przedstawiona w dwóch wariantach:

- a) za DDD (LDD) w przypadku wszystkich analizowanych produktów przyjęto 1 tabletkę,
- b) jako podstawę obliczeń w analizie przyjęto wartość DDD (wielkości DDD walsartanu), co jest zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji, wielkość DDD w opakowaniu będzie wyznaczać zawartość walsartanu, jako substancji o wyższym koszcie za DDD.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, stosowanie produktu leczniczego Valarox w ramach nowej grupy limitowej we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ w perspektywie NFZ generuje wzrost kosztów na jednego pacjenta w przypadku dwóch prezentacji leku w wysokości [] i [] (zmiana wnioskowania względem wariantu podstawowego dotyczy opakowania 80 mg + 20 mg), a w przypadku dwóch pozostałych opakowań leku Valarox wykazano spadek kosztów wysokości [] w rocznym horyzoncie. Natomiast w perspektywie wspólnej wykazano spadek kosztów w przypadku prezentacji 80 mg + 20 mg w wysokości [] PLN (wnioskowanie zgodnie z wariantem podstawowym wnioskodawcy).

Dla wariantu, w którym lek Valarox będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0 wykazano niższe koszty terapii dla wszystkich preparatów interwencji ocenianej od kosztów terapii preparatami walsartanu i rozuwastatyny podawanymi oddzielnie w perspektywie NFZ w zakresie od [] do [], natomiast w perspektywie wspólnej jedynie w przypadku jednej prezentacji leku 80 mg + 20 mg w wysokości [] w rocznym horyzoncie.

Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej 46.0, podobnie jak w 45.0 wiąże się z niższymi kosztami w perspektywie NFZ w przypadku wszystkich preparatów Valarox w miejsce terapii preparatami walsartanu i rozuwastatyny podawanymi oddzielnie w zakresie od [] do [], natomiast w perspektywie wspólnej w przypadku dwóch prezentacji wykazano niższe koszty w wysokości [] i [] w rocznym horyzoncie.

W perspektywie pacjenta wykazano, że kwalifikacja do grupy limitowej 45.0 lub 46.0 wiązałyby się ze wzrostem kosztów terapii bez względu na prezentację leku względem stosowania terapii skojarzonej osobnymi preparatami walsartanem i rozuwastatyną

W przypadku uwzględnienia wielkości DDD walsartanu jako podstawy obliczeń, w perspektywie NFZ stosowanie produktu leczniczego Valarox we wnioskowanym wskazaniu w miejsce terapii skojarzonej osobnymi preparatami WAL i ROZ generuje wzrost kosztów w przypadkach dwóch prezentacji leku zawierających 160 mg walsartanu, i w obu przypadkach dochodzi do zmiany wnioskowania, tj. względem wariantu podstawowego Valarox staje się technologią droższą od komparatora.

W przypadku perspektywy wspólnej, brak jest zmiany wnioskowania.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W omawianym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Valarox wyliczona zgodnie z powyższym artykułem wynosi z perspektywy wspólnej:

- dla dawki 80 mg+ 10 mg – 10,07 PLN;
- dla dawki 80 mg + 20 mg – 15,14 PLN;
- dla dawki 160 mg + 10 mg – 16,31 PLN;
- dla dawki 160 mg + 20 mg o 21,39 PLN.

W perspektywie NFZ wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Valarox wyliczona zgodnie z powyższym artykułem oszacowano tylko dla jednej prezentacji leku 80 mg + 10 mg (wynosi 14,89). Wartość ta w przypadku pozostałych prezentacji leku nie istnieje, ponieważ cena tych leków może być dowolnie wysoka z uwagi na fakt, że NFZ płaci tylko do limitu finansowania, czyli do kosztu wyznaczonego przez opakowanie 80 mg + 10 mg.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej (NFZ + pacjent) oraz pacjenta. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w 1 i 2 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio [redacted] pacjentów.

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje:

- zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika:
 - w 1 roku – o 0,71 mln PLN;
 - w 2 roku – o 1,10 mln PLN;
- wzrost wydatków z perspektywy wspólnej:
 - w 1 roku – o 1,05 mln PLN;
 - w 2 roku – o 1,60 mln PLN;
- wzrost wydatków z perspektywy pacjenta:
 - w 1 roku – o 1,75 mln PLN;
 - w 2 roku – 2,69 mln PLN.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wpływającym na niepewność przedstawionych wyników jest wykorzystanie do wyznaczenia trendu wzrostowego danych sprzedażowych z nakładających się na siebie okresów: styczeń – grudzień 2016 r. oraz czerwiec 2016 r. – maj 2017 r. Może to powodować zaniżenie tempa wzrostu populacji docelowej, a w konsekwencji prowadzić do zaniżenia liczebności populacji stosującej wnioskowaną interwencję zarówno w I, jak i II roku analizy.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wykorzystanie przez wnioskodawcę danych kosztowych nieaktualnych na dzień złożenia wniosku, postanowiono przeprowadzić obliczenia własne z wykorzystaniem cen preparatów WAL i ROZ pochodzących z najnowszego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. (wariant 1). Dodatkowo oszacowano również wydatki inkrementalne w przypadku wyznaczenia wielkości DDD w opakowaniu w ramach nowej grupy limitowej na podstawie zawartości walsartanu, jako substancji o większym koszcie za DDD w przypadku preparatu wyznaczającego podstawę limitu (wariant 2).

Zgodnie z oszacowaniami, wprowadzenie aktualnych danych kosztowych dla komparatorów powoduje zmniejszenie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego o ok. 45% względem wyników analizy wnioskodawcy. Natomiast przyjęcie aktualnych kosztów wraz z założeniem o wyznaczaniu wielkości DDD na podstawie zawartości walsartanu w nowej grupie limitowej powoduje zmianę wniosku i zmianę kosztów inkrementalnych o ponad [redacted].

Z perspektywy wspólnej w wariantie 1 obliczeń oszacowano wzrost kosztów inkrementalnych o ok. 4%, natomiast w wariantie 2 – o ok. [redacted] w stosunku do analizy wnioskodawcy.

Z perspektywy świadczeniobiorcy pozytywna decyzja o refundacji w wariantie 1 generuje wzrost wydatków o 1,47 mln PLN w I roku i 2,27 mln PLN w II roku. W wariantie 2 zaś w wyniku refundacji wnioskowanej interwencji uzyskuje się oszczędności pacjentów w wysokości [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej ze względu na wykazanie w analizie wpływu na budżet oszczędności z perspektywy płatnika publicznego. Jednak należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obliczeniami Agencji, przyjęcie założenia o refundacji wnioskowanej interwencji w ramach nowej grupy limitowej i wyznaczeniu wielkości DDD w opakowaniu zgodnie z art. 5 ustawy o refundacji na podstawie zawartości walsartanu, jako substancji o większym koszcie za DDD, prowadzi do wzrostu wydatków ze strony NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji postępowania klinicznego, w których odniesiono się do leczenia nadciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i/lub z jednoczesną terapią pozahipotensyjną:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2015;
- Hypertension Canada Guidelines Committee (HCGC) 2017;
- European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 2016;
- European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2011 (zaktualizowane w 2016 r.)

Zgodnie z polskimi rekomendacjami z 2015 roku (PTNT), w leczeniu nadciśnienia tętniczego preferowane są: diuretyki tiazydowe, beta adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki blokujące receptor AT1 (sartany), które mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Sartany jako leki I wyboru preferowane są u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, po przebytych udarze mózgu, zespołem metabolicznym, z cukrzycą, albuminurią/białkomoczem, cukrzycową/niecukrzycową przewlekłą chorobą nerek, z niewydolnością nerek, zaburzeniami potencji i astmą oskrzelową.

Walsartan jako lek II wyboru, przy nietolerancji na inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) zalecany jest u chorych z nadciśnieniem tętniczym w chorobie niedokrwiennej serca i niewydolności serca.

Wytyczne PTNT 2015, w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi zalecają statyny w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL w surowicy poniżej 70 mg/dl, a także u chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka bez powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od stopnia nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

i umiarkowanym ryzykiem (> 15–20%) zdarzenia sercowo-naczyniowego należy zastosować leczenie rozuwastatyną.

Według wytycznych PTNT 2015 oraz ESH/ESC 2013 w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone (FDC), w postaci jednej tabletki. Pozwala to osiągnąć poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich poprzez uproszczenie schematu leczenia.

Wytyczne HCGC 2017 w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz ≥ 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego zalecają terapię statynami. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą, z chorobami serca lub ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, zaleca się stosowanie ACE-I oraz ARB (do grupy której należy m.in. walsartan) jako leczenie początkowe.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Valarox (walsartanu w skojarzeniu z rozuwastatyną).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Valarox (walsartanu w skojarzeniu z rozuwastatyną) nie jest refundowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 13.03.2018 oraz 21.05.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.152.2018.4.PB; PLR.4600.151.2018.4.PB; PLR.4600.150.2018.4.PB; PLR.4600.897.2018.2.MC PLA.4604.86.2018), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304874; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 80 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991304973; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305079; Valarox (valsartanum + rosuvastatinum), tabletki powlekane, 160 mg + 20 mg, 30 tabl., EAN: 5909991305178 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leków VALAROX (valsartanum + rosuvastatinum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2018 z dnia 18 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leków VALAROX (valsartanum + rosuvastatinum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr OT.4330.6.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Valarox (valsartanum+rosuvastatinum) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna.